

Patent number: JP2000026307

Publication date: 2000-01-25

Inventor: MORI TATSUMI

Applicant: NOEVIR CO LTD

Classification:

- international: A61K35/78

- european:

Application number: JP19980204357 19980703

Priority number(s):

[View INPADOC patent family](#)

---

#### Abstract of JP2000026307

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a histamine H1 receptor blocking agent having selective and high blocking actions on a histamine H1 receptor and effective in suppressing the type I allergic reaction in which histamine participates and prurituses such as biting by insects or skin pruritus without any adverse effects.

**SOLUTION:** This histamine H1 receptor blocking agent is obtained by including one or more kinds selected from extracts of *Cinchona succirubra* Pavon et Klotzsch and its congeneric plants together with a carrier.

(19)日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-26307

(P2000-26307A)

(43)公開日 平成12年1月25日 (2000.1.25)

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>  
A 61 K 35/78識別記号  
AEM  
ABF  
ADAF I  
A 61 K 35/78テマコード<sup>8</sup>(参考)  
AEMC 4 C 0 8 8  
ABF  
ADA(21)出願番号 特願平10-204357  
(22)出願日 平成10年7月3日(1998.7.3)

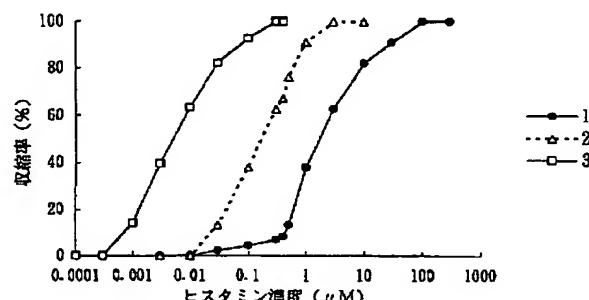
審査請求 未請求 請求項の数1 FD (全5頁)

(71)出願人 000135324  
株式会社ノエピア  
兵庫県神戸市中央区港島中町6丁目13番地  
の1  
(72)発明者 森 反実  
滋賀県八日市市岡田町字野上112-1 株  
式会社ノエピア基礎研究所内  
(74)代理人 390000918  
竹井 増美  
Fターム(参考) 4C088 AB14 AC03 AC05 AC06 AC11  
BA08 BA09 BA10 NA14 ZA89  
ZB13 ZC13 ZC45(54)【発明の名称】ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体遮断剤

## (57)【要約】

【課題】ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体に対し選択的且つ高い遮断作用を有し、ヒスタミンの関与するI型アレルギー反応や、虫刺され、皮膚そう痒症等のかゆみの抑制に有効で、副作用のないヒスタミンH<sub>1</sub>受容体遮断剤を得る。

【解決手段】アカキナノキ (*Cinchona succirubra* Pa von et Klotzsch) 及びその同属植物の抽出物より選択した1種又は2種以上を、担体とともに含有させて成る。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 アカキナノキ (*Cinchona succirubra* Pavon et Klotzsch) 及びその同属植物の抽出物より選択した1種又は2種以上を含有して成る、ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体遮断剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体に対し選択的且つ高い遮断作用を有し、ヒスタミンの関与するI型アレルギー反応や、虫刺され、皮膚そう痒症等のかゆみの抑制に有効なヒスタミンH<sub>1</sub>受容体遮断剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 ヒスタミンは肥満細胞又は好塩基球内の分泌顆粒より放出され、炎症のケミカルメディエーターとして、I型のアレルギー反応や毒素、化学物質等によるショック症状その他の炎症に広く関与する。従来より、かかるヒスタミンによる炎症反応、特にI型アレルギー反応やかゆみを抑制するため、ヒスタミンのH<sub>1</sub>受容体に対し拮抗作用を有する薬剤の検討が行われてきた。

【0003】 上記のヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬としては、ジフェンヒドラミンなどのアミノエーテル型拮抗薬、ビリラミンなどのエチレンジアミン型拮抗薬、ヒドロキシシン、ホモクロルシクリジン、メクリジンなどのビペラジン型拮抗薬、プロメタジン、アリメマジン、メキタジンなどのフェノチアジン型拮抗薬、クロルフェニラミンなどのアルキルアミン型拮抗薬等が知られている。

【0004】 しかしながら、上記のようなヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬は、ヒスタミンの作用に対する拮抗阻害作用の他に、中枢神経系抑制作用を有するものが多く、消化器障害の副作用や、アトロビン様作用により口渴、排尿困難といった症状を呈するものも存在する。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】 そこで本発明においては、ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体に対し選択的且つ高い遮断作用を有し、ヒスタミンの関与するI型アレルギー反応や、虫刺され、皮膚そう痒症等のかゆみの抑制に有効で、中枢神経系抑制作用や局所刺激性といった副作用のないヒスタミンH<sub>1</sub>受容体遮断剤を得ることを目的とした。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】 上記課題を解決するため種々検討した結果、アカキナノキ及びその同属植物の抽出物において高いヒスタミンH<sub>1</sub>受容体遮断作用を認め、さらにこれらの抽出物には、中枢神経系抑制作用、局所刺激作用その他の好ましくない作用が見られないことから、前記抽出物をヒスタミンH<sub>1</sub>受容体遮断剤として応用することにより、本発明を完成するに至った。

【0007】 なおアカキナノキ及びその同属植物の樹皮であるキナの抽出物は、ケミカルメディエーター遊離抑制作用をも有しており、この作用を利用した抗アレルギー剤についてはすでに開示している（特開平10-36276）が、本発明はヒスタミンH<sub>1</sub>受容体に対する特異的な遮断作用により、この受容体の関与するヒスタミンの好ましくない作用を選択的に抑制することを特徴とするものである。

【0008】 すなわち本発明におけるヒスタミンH<sub>1</sub>受容体遮断剤は、アカキナノキ (*Cinchona succirubra* Pavon et Klotzsch) 及びその同属植物の抽出物より選択した1種又は2種以上を担体とともに含有して成る。

## 【0009】

【発明の実施の形態】 アカキナノキ (*Cinchona succirubra* Pavon et Klotzsch) は、アカネ科に属する常緑高木で、インドやインドネシアで栽培される。枝、幹、根の樹皮は生薬「キナ (*Cinchonae Cortex*)」として利用される。この同属植物としては、ボリビアキナノキ (*Cinchona ledgeriana* Moens et Klotzsch)、シンコナ・オフィシナリス (*Cinchona officinalis* L.)、シンコナ・カリサヤ (*Cinchona calisaya* Weddell.)、シンコナ・ビタエンシス (*Cinchona pitayensis* Wedd.) 等が挙げられる。

【0010】 アカキナノキ及びその同属植物の抽出物は、葉、花、枝、幹、根等これら植物の各部分及び全木より得たものを用いることができるが、枝、幹、根の樹皮より得たものが特に好ましい。

【0011】 上記植物は生のまま抽出操作に供してもよいが、抽出効率を考えると細切、乾燥、粉碎等の処理を行った後に抽出を行うことが好ましい。抽出は抽出溶媒に浸漬して行う。抽出効率を上げるために攪拌を行ったり、抽出溶媒中でホモジナイズすることもできる。抽出温度としては、5°C程度から抽出溶媒の沸点以下の温度とするのが適切である。

【0012】 抽出溶媒としては、水の他、メタノール、エタノール、プロパンノール、イソブロパンノール等の低級アルコール、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセリン等の多価アルコール、エチルエーテル、プロピルエーテル等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、アセトン、エチルメチルケトン等のケトン類などの極性有機溶媒を用いることができ、これらより1種又は2種以上を選択して用いる。また、生理食塩水、リン酸緩衝液、リン酸緩衝生理食塩水等を用いてもよい。これらの溶媒のうち、エタノール又はエタノール-水混合溶媒を用いるのが特に好ましい。

【0013】 上記のアカキナノキ等の抽出物は、そのままでもヒスタミンH<sub>1</sub>受容体遮断剤に添加できるが、濃縮、乾固したものを水や極性溶媒その他の担体に再度溶解、分散したり、或いはヒスタミンH<sub>1</sub>受容体遮断作用

を損なわない範囲で脱色、脱臭、脱塩等の精製処理を行った後に添加してもよい。また保存のためには、精製処理の後凍結乾燥し、用時に溶媒等担体に溶解、分散等して用いることが好ましい。

【0014】本発明に係るヒスタミンH<sub>1</sub>受容体遮断剤には、アカキナノキ等の抽出物の他、界面活性剤、抗酸化剤、防腐剤、紫外線吸収剤、吸収促進剤等の製剤用成分を添加することができる。

\*

【実施例1】ローション状ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体遮断剤

(1)エタノール	15.00 (重量%)
(2)ヒドロキシエチルセルロース	0.10
(3)バラオキシ安息香酸メチル	0.10
(4)アカキナノキ樹皮抽出物	0.25
(5)精製水	84.55

製法：(1)～(4)を順次(5)に添加し、均一に溶解する。

(4)のアカキナノキ樹皮抽出物は、アカキナノキの枝及び幹の樹皮500gを細切り、50容量%エタノール2※

※リットル中に20°Cにて5日間浸漬した後、上清をろ過して調製した。

【0018】

【実施例2】乳状ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体遮断剤

(1)ステアリン酸	0.2 (重量%)
(2)セタノール	1.5
(3)ワセリン	3.0
(4)流動パラフィン	7.0
(5)ポリオキシエチレン(10E.O.)モノオレイン酸 エステル	1.5
(6)酢酸トコフェロール	0.2
(7)グリセリン	5.0
(8)バラオキシ安息香酸メチル	0.1
(9)トリエタノールアミン	0.1
(10)精製水	81.0
(11)アカキナノキ葉及び樹皮抽出物	0.4

製法：(1)～(6)の油相成分を混合、加熱して均一に溶解し、70°Cに保つ。一方、(7)～(10)の水相成分を混合、加熱して均一とし、70°Cとする。この水相成分に前記油相成分を攪拌しながら徐々に添加して乳化し、冷却した後40°Cにて(11)を添加、混合する。(11)のアカ★

★キナノキ葉及び樹皮抽出物は、アカキナノキの葉及び枝、幹の樹皮各450gずつを乾燥、粉碎し、50容量%エタノール1リットル中に添加して、15°Cで3日間攪拌抽出した後、ろ過してろ液を回収して得た。

【0019】

【実施例3】ゲル状ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体遮断剤

(1)ジブロビレングリコール	10.0 (重量%)
(2)カルボキシビニルポリマー	0.5
(3)水酸化カリウム	0.1
(4)バラオキシ安息香酸メチル	0.1
(5)精製水	88.8
(6)ポリビアキナノキ全木抽出物	0.5

製法：(5)に(2)を均一に溶解した後、(1)に(4)を溶解して添加し、次いで(3)を加えて増粘させ、(6)を添加、混合する。(6)のポリビアキナノキ全木抽出物は、ポリビアキナノキ全木625gを乾燥、粉碎し、エタノール1.5リットル中にて15°Cで3日間攪拌抽出した後ろ★

★過してろ液を回収し、ろ液を減圧濃縮して乾固させ、これを50容量%エタノール100mlに溶解して調製した。

【0020】

【実施例4】クリーム状ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体遮断剤

(1)ミツロウ	6.00 (重量%)
(2)セタノール	5.00

5

(3)還元ラノリン	8. 00
(4)スクワラン	27. 50
(5)グリセリル脂肪酸エステル	4. 00
(6)親油型グリセリルモノステアリン酸エステル	2. 00
(7)ポリオキシエチレン(20E.O.)ソルビタン モノラウリン酸エステル	5. 00
(8)プロピレングリコール	5. 00
(9)バラオキシ安息香酸メチル	0. 10
(10)精製水	36. 90
(11)アカキナノキ樹皮抽出物	0. 25
(12)ポリビアキナノキ樹皮抽出物	0. 25

製法：(1)～(7)の油相成分を混合、溶解して85℃に加熱する。一方、(8)～(10)の水相成分を混合、溶解して85℃に加熱する。次いで、前記水相に油相成分を添加して予備乳化した後、ホモミキサーにて均一に乳化し、冷却後40℃にて(11)、(12)を添加、混合する。(11)のアカキナノキ樹皮抽出物及び(12)のポリビアキナノキ樹皮抽出物は、アカキナノキ及びポリビアキナノキの枝、\*

【実施例5】 散剤状ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体遮断剤

(1)ケイ酸アルミニン酸マグネシウム	95. 3 (重量%)
(2)カルボキシメチルセルロースカルシウム	4. 5
(3)アカキナノキ樹皮抽出物凍結乾燥粉末	0. 2

製法：(1)～(3)の粉末を混合後、粉碎機にて粉碎し、均一に分散する。(3)のアカキナノキ樹皮抽出物凍結乾燥粉末は、アカキナノキの枝及び幹の樹皮425gを細切り、エタノール1リットル中に浸漬して20℃で3日間攪拌抽出した後、ろ過してろ液を回収して減圧濃縮し、濃縮物を凍結乾燥して調製した。

【0022】上記ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体遮断剤のうち実施例1について、モルモット回腸の収縮阻害を指標として、ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体に対するヒスタミンの結合阻害作用を評価した。評価は、実施例1及び比較のために0.1μMジフェンヒドラミンの溶液環流下にモルモット回腸を置き、ヒスタミンを0.0001μM～1,000μMの範囲で添加して回腸の収縮を記録し、生理食塩水環流下に行った対照と比較して行った。なお、本発明の実施例1環流下で収縮実験を行った後洗浄し、再び生理食塩水環流下にて収縮実験を行ったところ、対照と同様の収縮が見られ、ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体の状態に変化が生じていないことを確認した。結果は図1に示した。

【0023】図1中対照(3)において、ヒスタミン濃度と収縮率との間にはシグモイド様の曲線が得られるが、本発明の実施例1存在下(1)では、ジフェンヒドラミン存在下(2)の場合と同様に、ヒスタミン濃度-収縮率曲線が高濃度側にほぼ平行に移動していた。これより、実施例1によるH<sub>1</sub>受容体へのヒスタミンの結合阻害は、競合的な拮抗阻害であることが示された。本発明の実施例1は、1μMのヒスタミンに対してほぼ40%までモルモット回腸の収縮を阻害していた。

6

\* 幹及び根の樹皮400gずつを細切後、各50容量%エタノール1:5リットル中に15℃にてホモジナイズし、その後6時間攪拌した後ろ過してろ液を回収し、減圧乾固したものを25容量%エタノール100mlにそれぞれ溶解して調製した。

【0021】

【0024】続いて、実施例1においてアカキナノキ樹皮抽出物の濃度を0.05重量%、0.15重量%及び0.25重量%とした場合のヒスタミンによるモルモット回腸の収縮阻害作用を評価した。その結果、図2に示すようにアカキナノキ樹皮抽出物添加濃度が高くなるに従って、ヒスタミン-収縮率曲線は高濃度側に移動し、濃度依存的な阻害作用が認められた。

30 【0025】次に、I型アレルギー性の蕁麻疹患者に本発明の実施例4を使用させ、そう痒感及び発疹の改善効果を評価した。その際比較のために、実施例4においてアカキナノキ樹皮抽出物及びポリビアキナノキ樹皮抽出物をジフェンヒドラミン0.5重量%に代替した比較例についても同時に評価した。なお、比較例の調製に際しては、ジフェンヒドラミンは油相に添加した。蕁麻疹患者20名を1群とし、各群に、本発明の実施例4及び比較例をブランクにて、1日3回、3日間患部に塗布させた。その後、各患者よりそう痒感の改善効果について40聞き取り調査を行い、「改善」、「やや改善」、「変化なし」、「悪化」の4段階にて評価させた。また、患部の発疹の状態を塗布開始前と終了後で比較観察し、「軽減」、「やや軽減」、「変化なし」、「悪化」の4段階にて評価した。結果は、各評価を得たバネラーニにて表1に示した。

【0026】

【表1】

評価項目	群	実施例4 比較例	
		改善	13
そう痒感	やや改善	9	7
	変化なし	0	0
	悪化	0	0
発疹	軽減	7	8
	やや軽減	12	11
	変化なし	1	1
	悪化	0	0

表1より明らかなように、本発明の実施例4使用群では全パネラーにおいてそう痒感の改善傾向を認めており、20名中11名において明確な改善が得られていた。また、20名中19名において発疹の軽減を認めており、7名については明確な軽減が観察されていた。このそう痒感の改善効果及び発疹の軽減効果は、ジフェンヒドラミンを含有する比較例と比べ遜色のないものであった。さらに、実施例4使用群においては、塗布部における皮膚刺激性反応や皮膚感作性反応はもちろん、全身性の刺激性又は感作性反応は全く見られなかった。

【0027】なお、本発明の上記実施例1～実施例5においては、25°Cで6カ月間保存した場合、変色、変臭、含有成分の析出、凝集、相分離などの状態の変化は全く見られなかった。

## \*【0028】

【発明の効果】以上詳述したように、本発明により、ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体に対し選択的且つ高い遮断作用を有し、ヒスタミンの関与するI型アレルギー反応や、虫刺され、皮膚そう痒症等のかゆみの抑制に有効で、副作用がなく安全で且つ安定なヒスタミンH<sub>1</sub>受容体遮断剤を得ることができた。

## 【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の実施例1のヒスタミンによる収縮に対する阻害作用を、ジフェンヒドラミンと比較して示す図である。

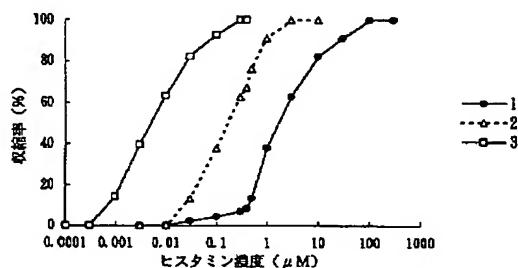
【図2】本発明の実施例1の有効成分であるアカキナノキ樹皮抽出物の、ヒスタミンによる収縮に対する阻害作用における濃度依存性を示す図である。

## 【符号の説明】

- 1 実施例1環流下
- 2 0.1 μMジフェンヒドラミン環流下
- 3 対照
- 4 アカキナノキ樹皮抽出物0.05重量%
- 5 アカキナノキ樹皮抽出物0.15重量%
- 6 アカキナノキ樹皮抽出物0.25重量%

\*

【図1】



【図2】

